

# La rétinopathie de prématuré

Professeur Oreste Battisti



# Définition

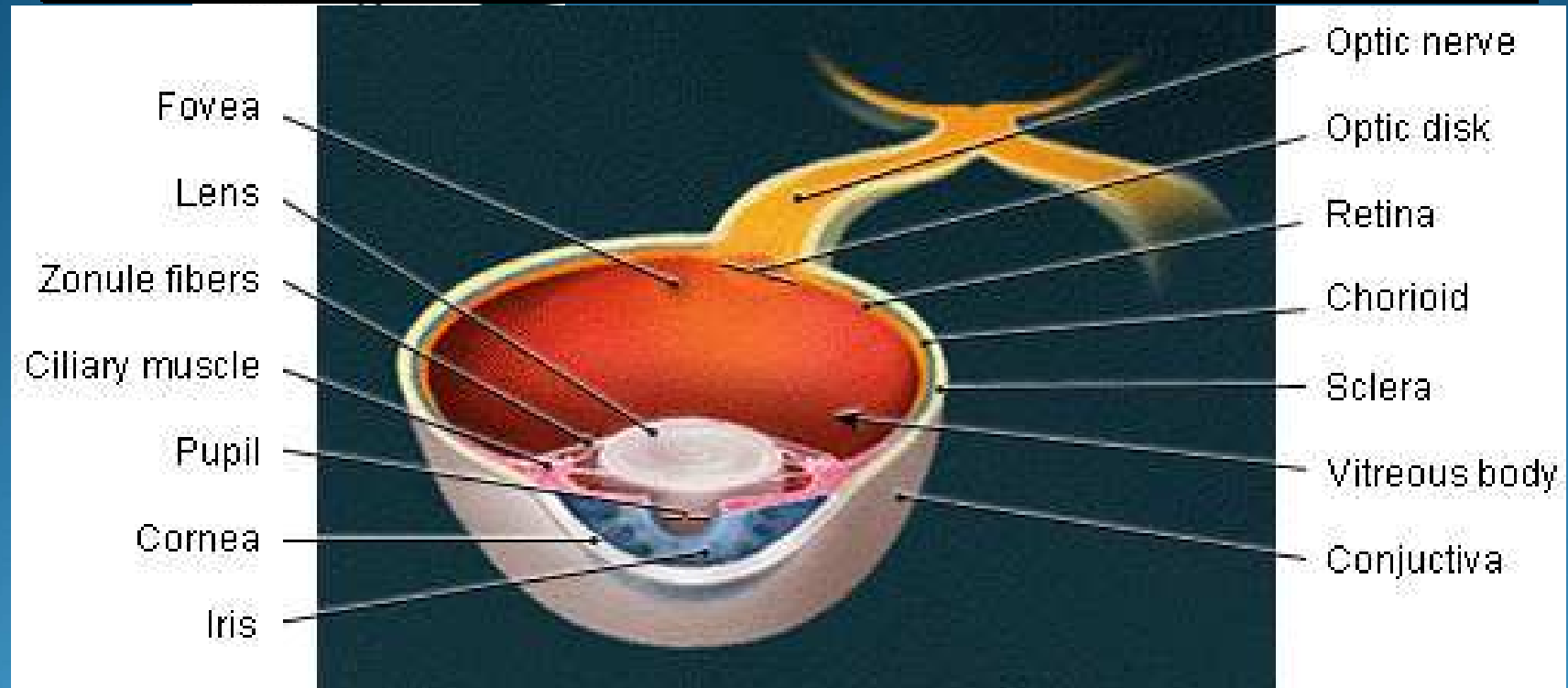
- maladie évolutive affectant le développement vasculaire normal de la rétine.
  - survient chez le prématuré.
  - caractérisée par une prolifération anarchique de néo-vaisseaux rétiniens.
- ROP : Retinopathy Of Prematurity



# Historique

- Description en 1942 par Terry de la fibroplasie rétrolentale (stade cicatriciel)
- Relation à l'O<sub>2</sub> établie ('40-50)
- Monitoring O<sub>2</sub> et réduction d'incidence (>1960)
- Nouveau pic d'apparition, lié à la survie d'enfants de plus en plus petits (> 1970)
- Développements thérapeutiques (> 1980).

# Anatomie de l'oeil



- enveloppes

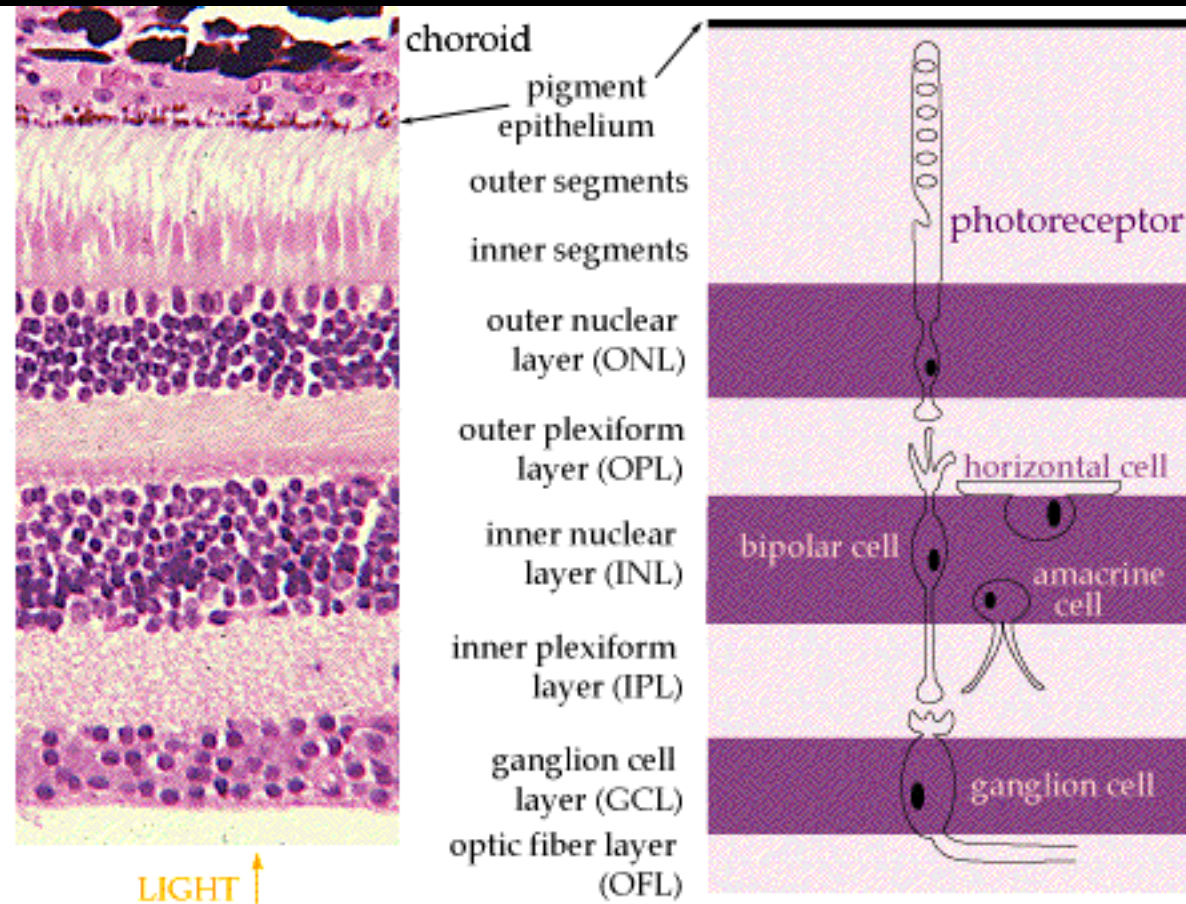
- sclérotique (fibreuse)
- choroïde (vascul.)
- rétine (nerveuse)

- milieux clairs

- cornée
- ch.ant
- cristallin
- vitré

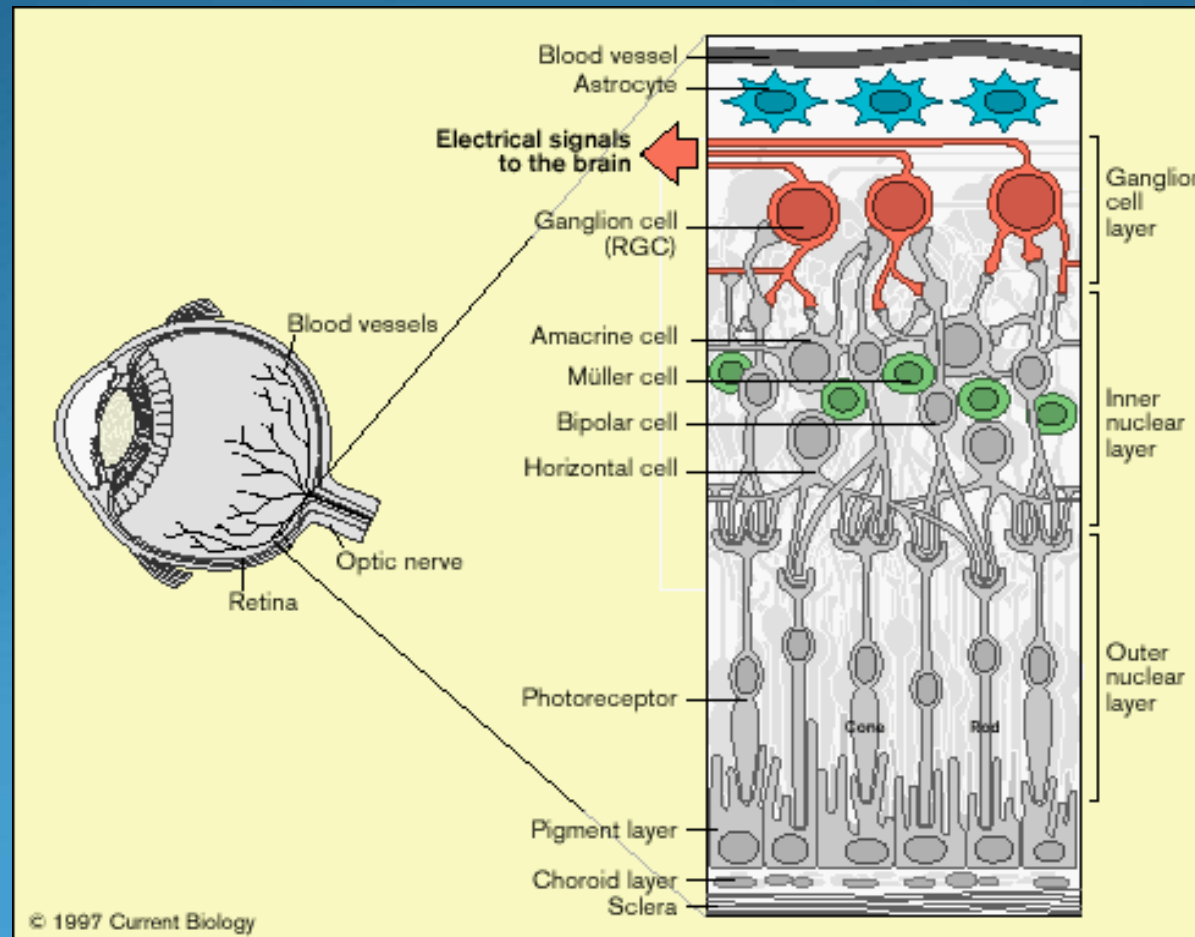


# Anatomie de la rétine





# Anatomie de la rétine





# Embryologie

- Vascularisation choroidienne rapidement efficace
- Croissance des vaisseaux rétiniens
  - débute à 15-18W
  - du disque optique à l'ora serrata
  - terminée entre 40 et 44 W
- Cordons de cellules peu différenciées
  - ⇒ Canalisation, organisation en capillaires
    - ⇒ Différenciation (artérioles et veinules)





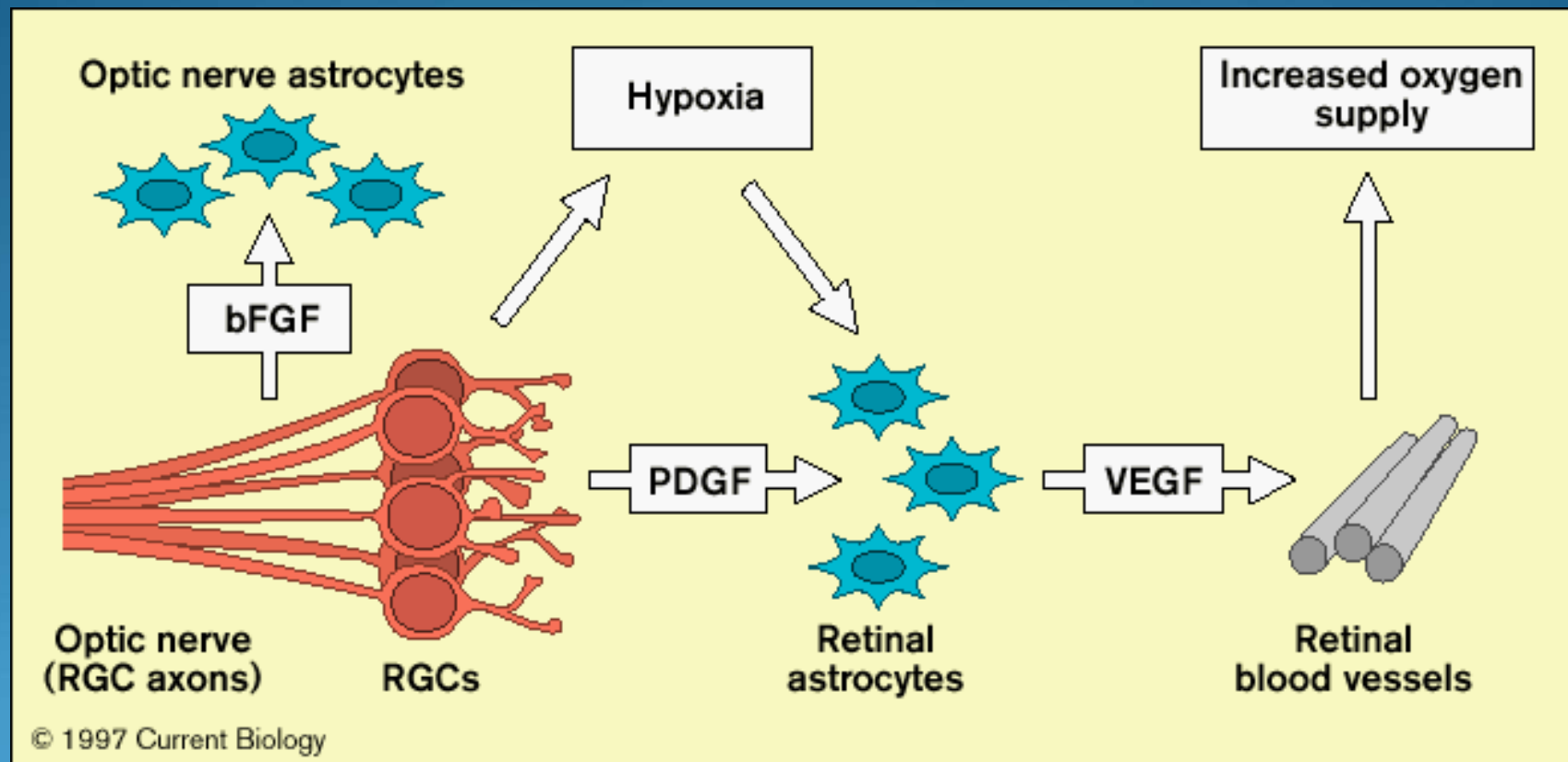
# Physiologie

- les mécanismes de régulation de la croissance vasculaire sont hypothétiques.
- Implication de nombreux facteurs :
  - facteurs de croissance : VEGF, PDGF, bFGF
  - NO
  - Dérivés de l'acide arachidonique
- Rôle de l'oxygène
  - hypothèse d'une "hypoxie locale physiologique"





# Physiologie (2)



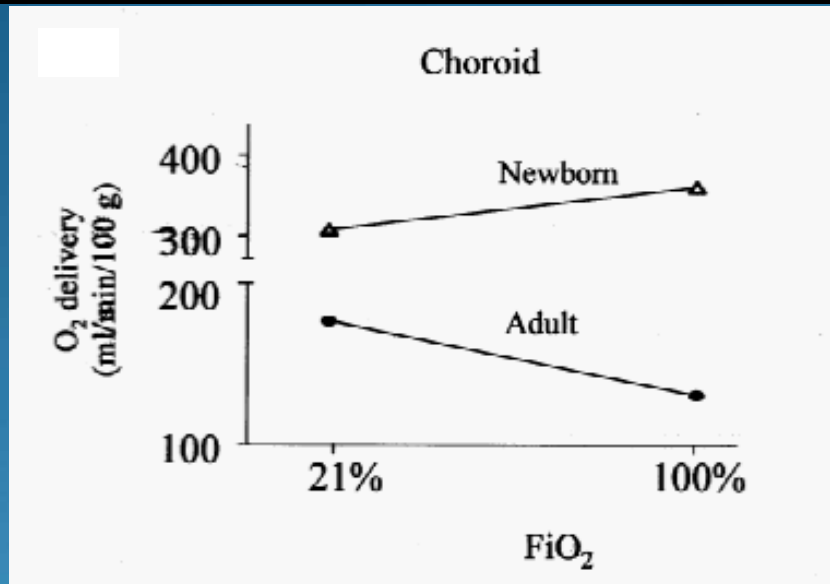


# Pathophysiologie

- Agression initiale:
  - toxicité directe de l'oxygène
    - Radicaux libres détruisent les cellules endothéliales
    - Peu d'antioxydants dans la rétine du prématuré
    - Protéines porteuses de vit E en faible quantité
  - phénomènes vasomoteurs
    - vasoconstriction des vaisseaux rétiniens plurifactorielle
    - devient permanente si le stimulus se prolonge
    - ischémie en aval



# Hyperoxie rétinienne

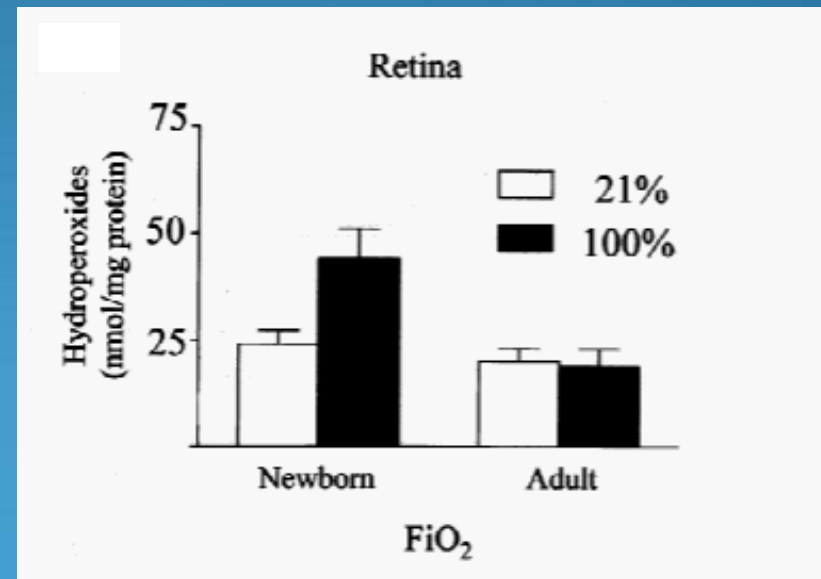


- l'apport rétinien en O<sub>2</sub>, normalement constant, dépend d'une régulation vasculaire bien contrôlée.
- Cette régulation est inefficace chez le prématuré.
- La rétine en croissance est soumise à un **stress oxydatif**



# Conséquences de l'hyperoxie

- Activation de systèmes biologiques
  - cascade de l'acide arachidonique
  - NO Synthase
- Génération de radicaux libres au niveau rétinien →
- Perturbation de la vasomotricité et de l'intégrité vasculaire





# Ischémie rétinienne

- *phénomènes vasomoteurs*
  - vasoconstriction des vaisseaux rétiniens plurifactorielle
  - rôle majeur du TxA<sub>2</sub>, produit suite à l'agression liée aux radicaux libres.
- *toxicité directe de l'oxygène*
  - génération importante de radicaux libres
  - systèmes antioxydants vite dépassés
  - toxicité mitochondriale, enzymatique, membranaire, induction d'apoptose



# Réaction secondaire

- sécrétion accrue de facteurs vasogéniques
  - rôle essentiel du VEGF
  - influencée par : NO, PgE<sub>2</sub>, rad.libres,...
- prolifération de cellules endothéliales hors de l'espace périvasculaire
  - protéinases (urokinase, métalloprotéases)
- croissance exubérante des vaisseaux rétinien
- vasodilatation en amont



# Evolution

## Ú Régression

Involution et remodelage vasculaire avec aspect final d'une vascularisation normale.

Une récurrence des phénomènes est possible tant que la rétine n'est pas entièrement vascularisée.

## Ú Progression

Prolifération extrarétinienne des vaisseaux anormaux  
Hémorragies





# Epidémiologie

- Incidence de ROP
  - selon les études : 21-53% des prématurés
  - <1000g représentent les 2/3 de cette population
- par AG

	ROP	ROP sévère
• 24-27W	40-89%	12-29%
• 28-31W	19-63%	2-20%
• 32-35W	0-28%	0-3.5%

Bossi, ICMed, 95



# Epidémiologie (2)

- Facteurs de risque principaux :
  - **Prématurité**
  - **Faible poids de naissance**
  - **Oxygène**
    - durée d 'oxygénothérapie
    - variations de la  $PaO_2$

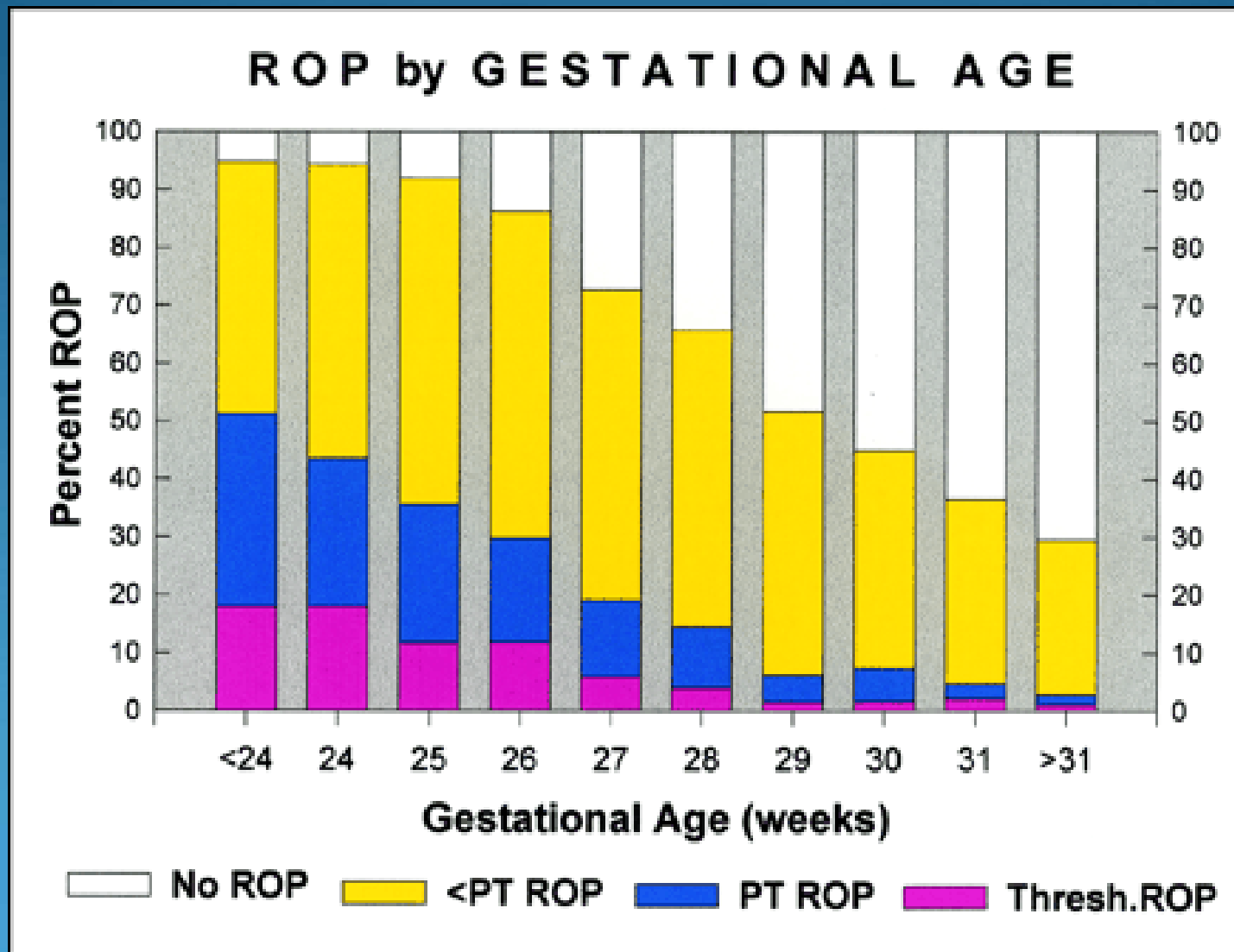
# Safety Index

- Établi par Körner F

$$S = \ln \frac{GA(\text{sem}) \times BW(\text{kg})}{1 + \text{duréeO}_2(\text{jours})}$$

- $S > 1$  signe un bon pronostic

# Epidémiologie (3)





# Epidémiologie (4)

- Remarques :
  - Sex ratio = 1
  - Race : Blancs > Noirs
- Incidence semble diminuer, depuis les années ' 90, et les modifications dans la prise en charge des problèmes respiratoires : 45% => 15%
  - surfactant ?
  - ventilation mieux contrôlée ?

Hussein, Ped, 9/ 99



# Facteurs associés

- Evènements périnataux
- grossesses multiples
- FIV
- Sepsis
- PDA
- variations de pCO<sub>2</sub>
- IVH
- transfusions (HbA > HbF)
- exposition à la lumière
- déficit relatif en vitamine E.

# Exposition à la lumière

CHARACTERISTIC	GOGGLES GROUP		CONTROL GROUP		RELATIVE RISK (95% CI)
	number	percent with ROP	number	percent with ROP	
Birth weight					
<750 g	36	83	44	80	1.1 (0.9–1.3)
750–999 g	82	61	62	68	0.9 (0.7–1.2)
1000–1250 g	70	31	67	34	0.9 (0.6–1.5)
Gestational age					
≤27 wk	91	74	85	74	1.0 (0.8–1.2)
28–31 wk	97	36	88	42	0.9 (0.6–1.2)
Sex					
Male	95	54	97	55	1.0 (0.8–1.3)
Female	93	55	76	62	0.9 (0.7–1.1)
Race					
White	50	56	51	65	0.9 (0.6–1.2)
Black	53	53	36	44	1.2 (0.8–1.9)
Other	85	54	86	59	0.9 (0.7–1.2)

(Reynolds, N Engl J Med 1998;338:1572–6.)

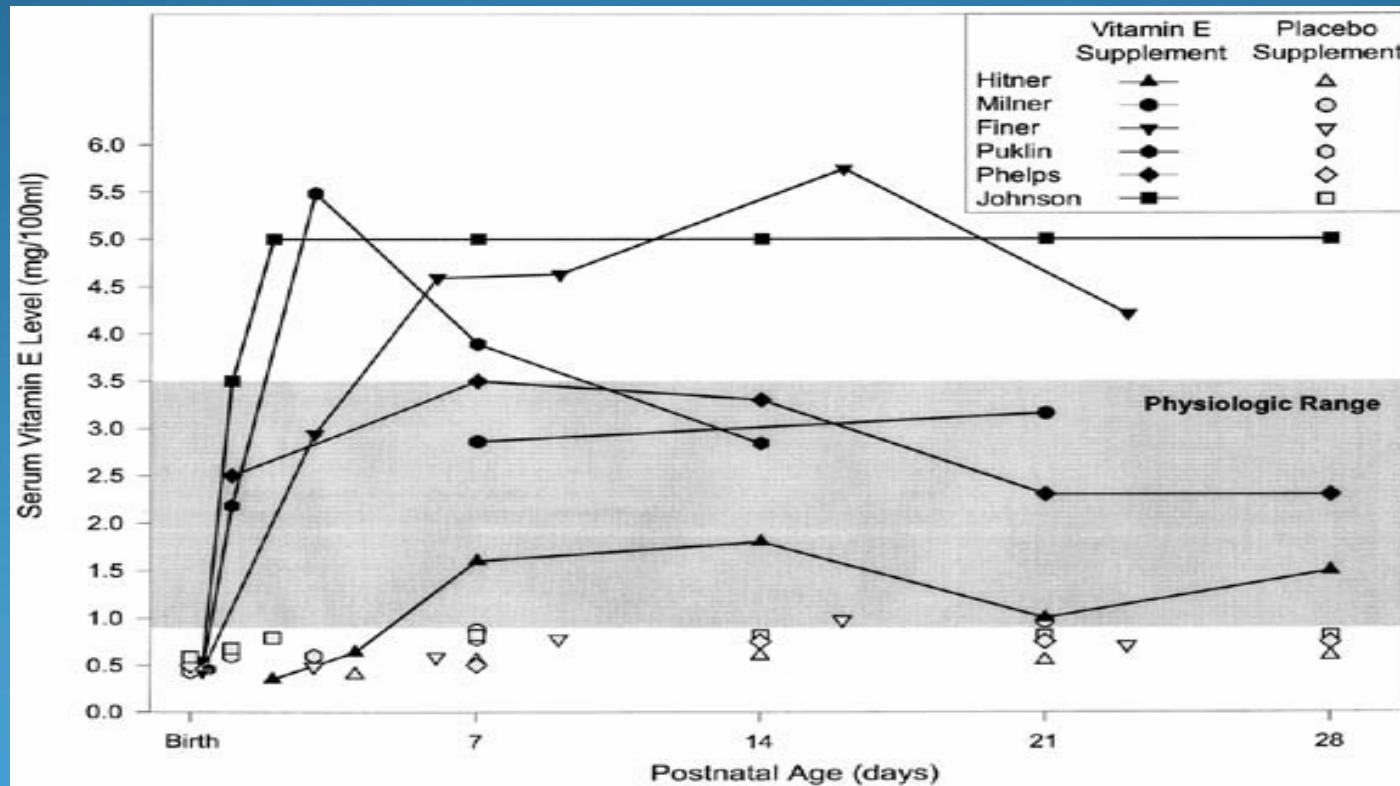


- CONTROVERSE !!
- niveaux bas dans la rétine du préma
- efficacité présente ou nulle selon les études
- toxicité reconnue à doses supra-physiologiques
- Pas de recommandation formelle

# Vitamine E

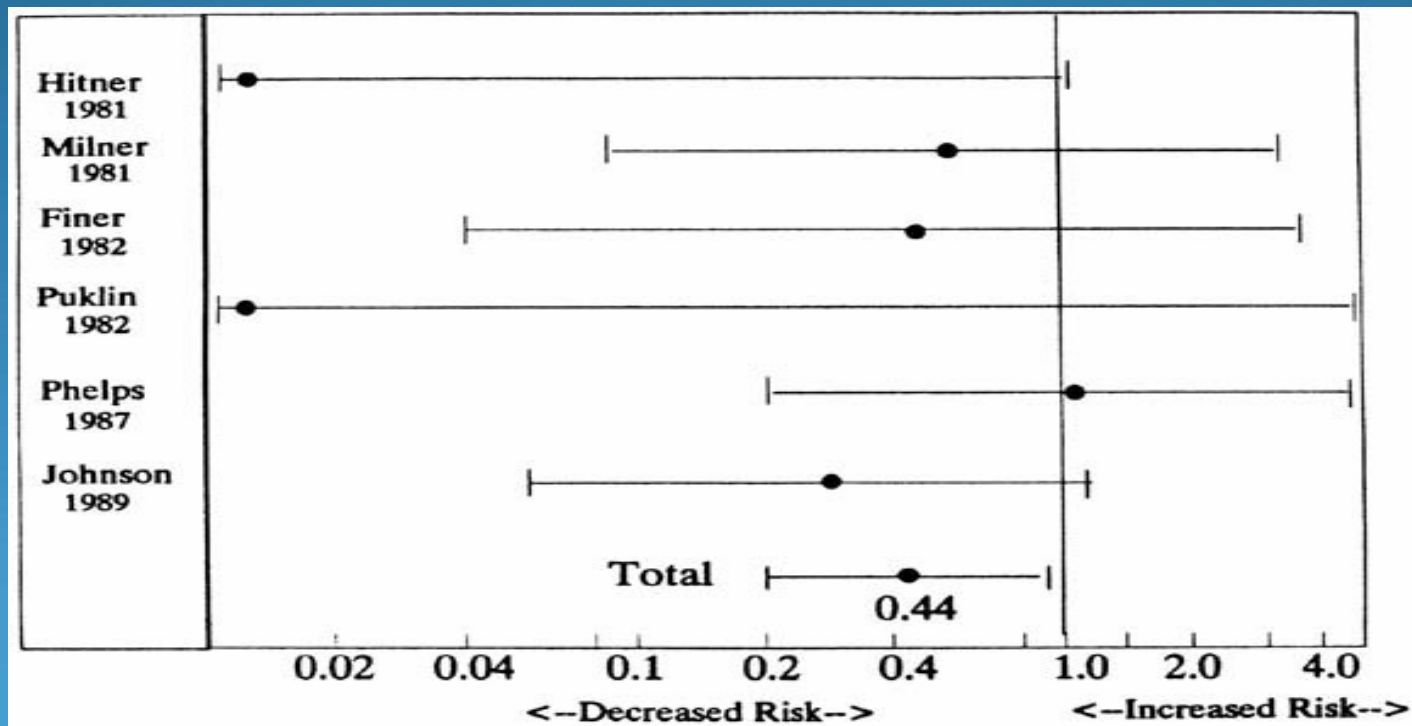
## Amélioration du status vit E après supplémentation

T.Raju, J Pediatr 1997;131:844-50)



## Risque de ROP sévère après prophylaxie vit E

T.Raju, J Pediatr 1997;131:844-50)



# Emploi de la vitamine E

## Interprétation difficile

- classification ROP non-standardisée à l'époque
- études comparées peu homogènes

## Effets secondaires

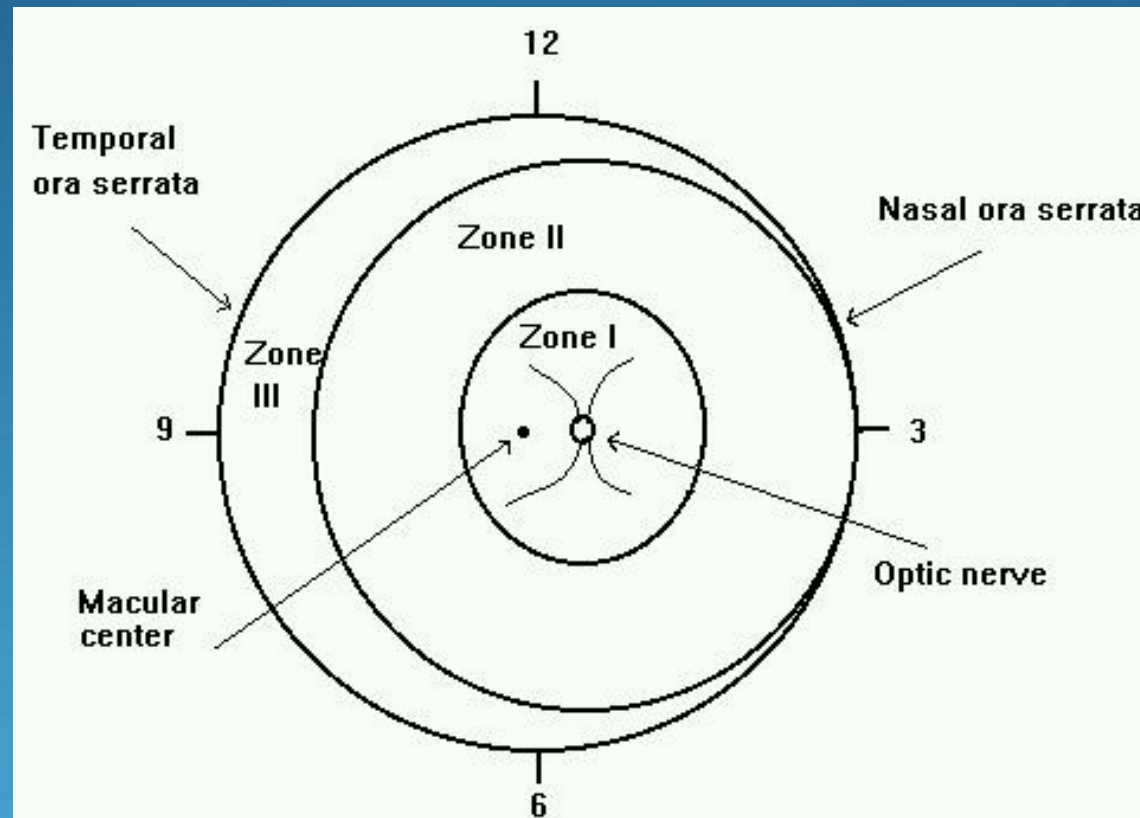
- risque accru de NEC
- sepsis
- HIV grade 3-4
- hémorragie rétinienne (de bon pronostic)

# Classification

- Etablie depuis 1984, revue en 1987
- Plusieurs éléments
  - LOCALISATION : zone d'apparition
  - STAGING : stades de rétinopathie
  - EXTENSION : étendue de la rétinopathie



# Répartition en 3 Zones





# ROP stade 1

- ligne de démarcation nette mais fine entre
  - zone vasculaire
  - zone avasculaire
- dans le plan de la rétine
- pas de prolifération vasculaire

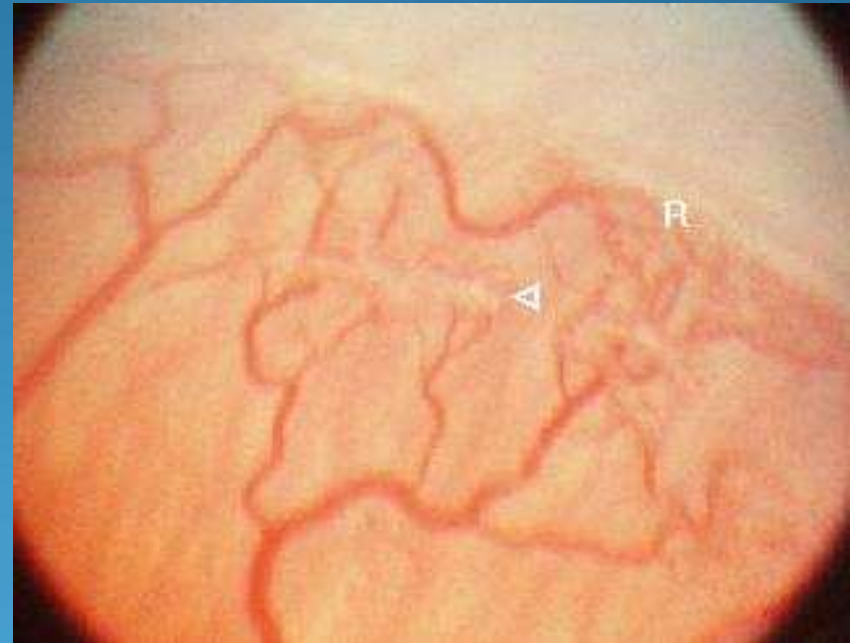






# ROP stade 2

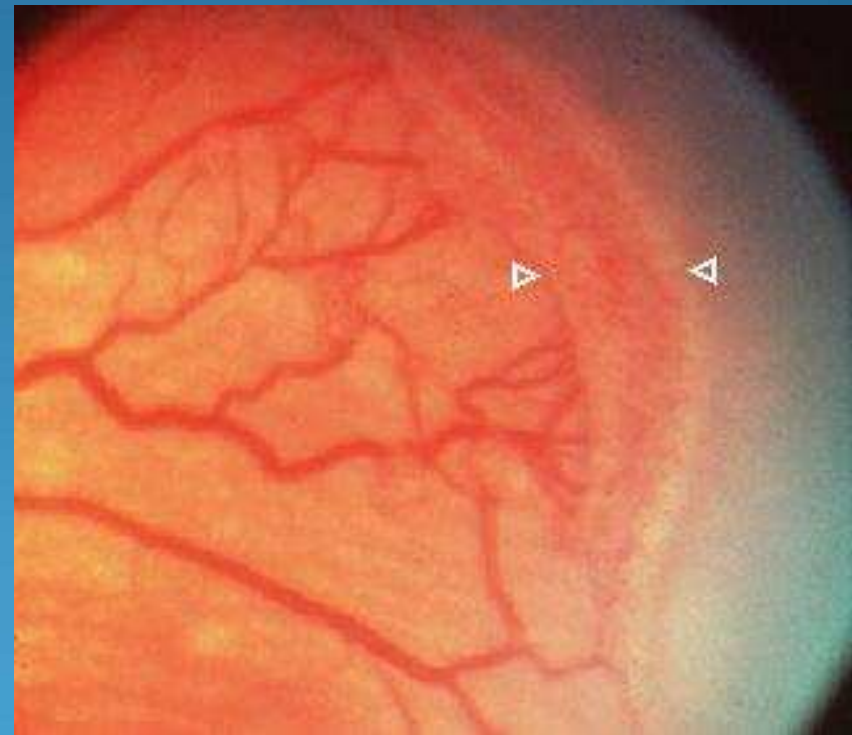
- La ligne s'élargit dans les 2 plans et devient un bourrelet : RIDGE.
- de petits bouquets vasculaires peuvent se former en arrière du Ridge.





# ROP stade 3

- Ridge large
- Prolifération fibrovasculaire extrarétinienne qui peut être :
  - contigüe au ridge
  - étendue vers le vitré



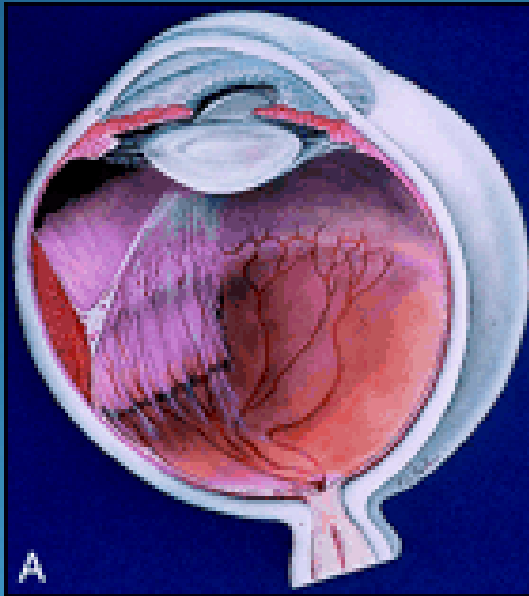


# Stades 4 et 5

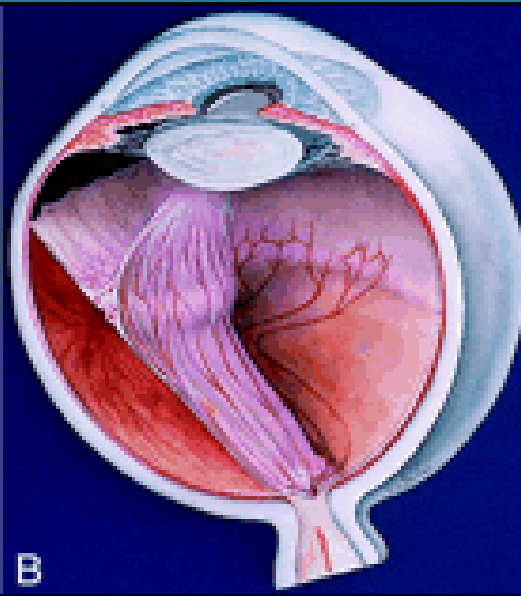
- Ceux-ci correspondent à un décollement rétinien par la prolifération de tissu fibro-vasculaire, et sont associés à un mauvais pronostic.
- Stade 4 : décollement partiel
  - 4a : n'impliquant pas la fovea
  - 4b : impliquant la fovea
- Stade 5 : décollement total



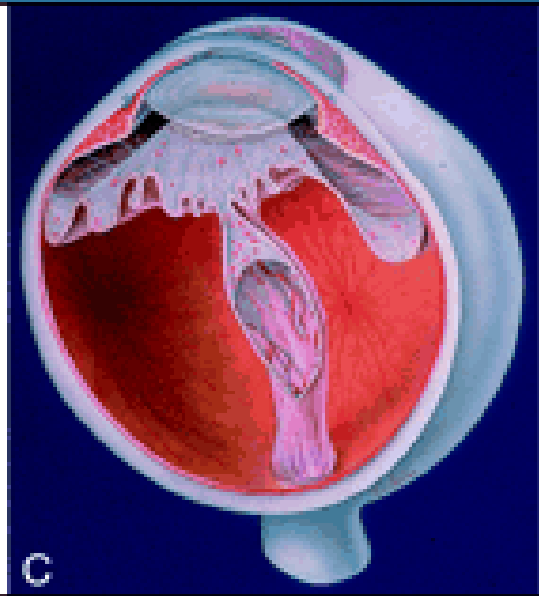
# Stades 4 et 5



stade 4 a



stade 4 b

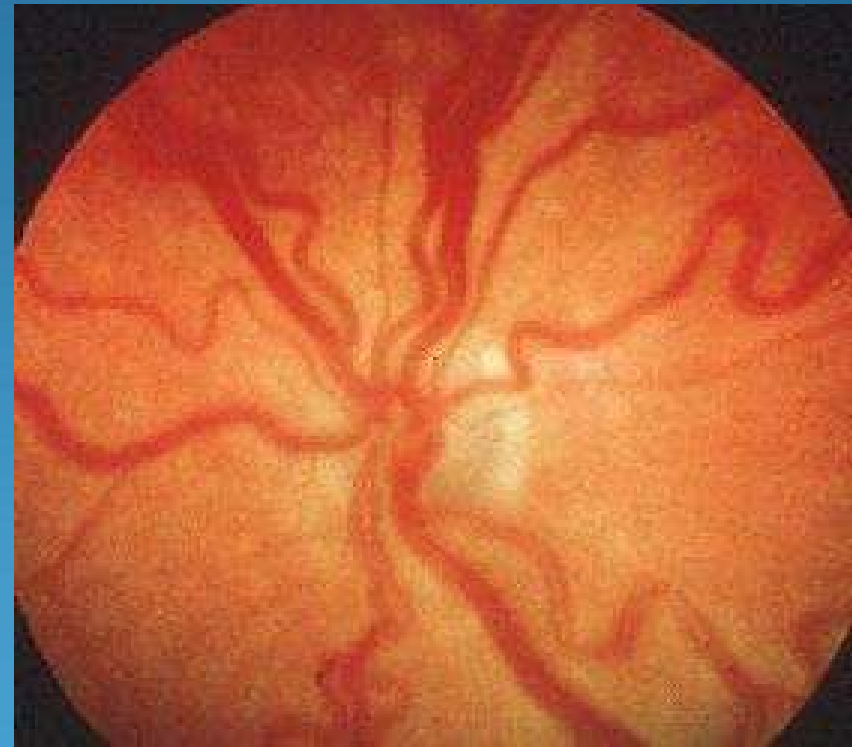


stade 5



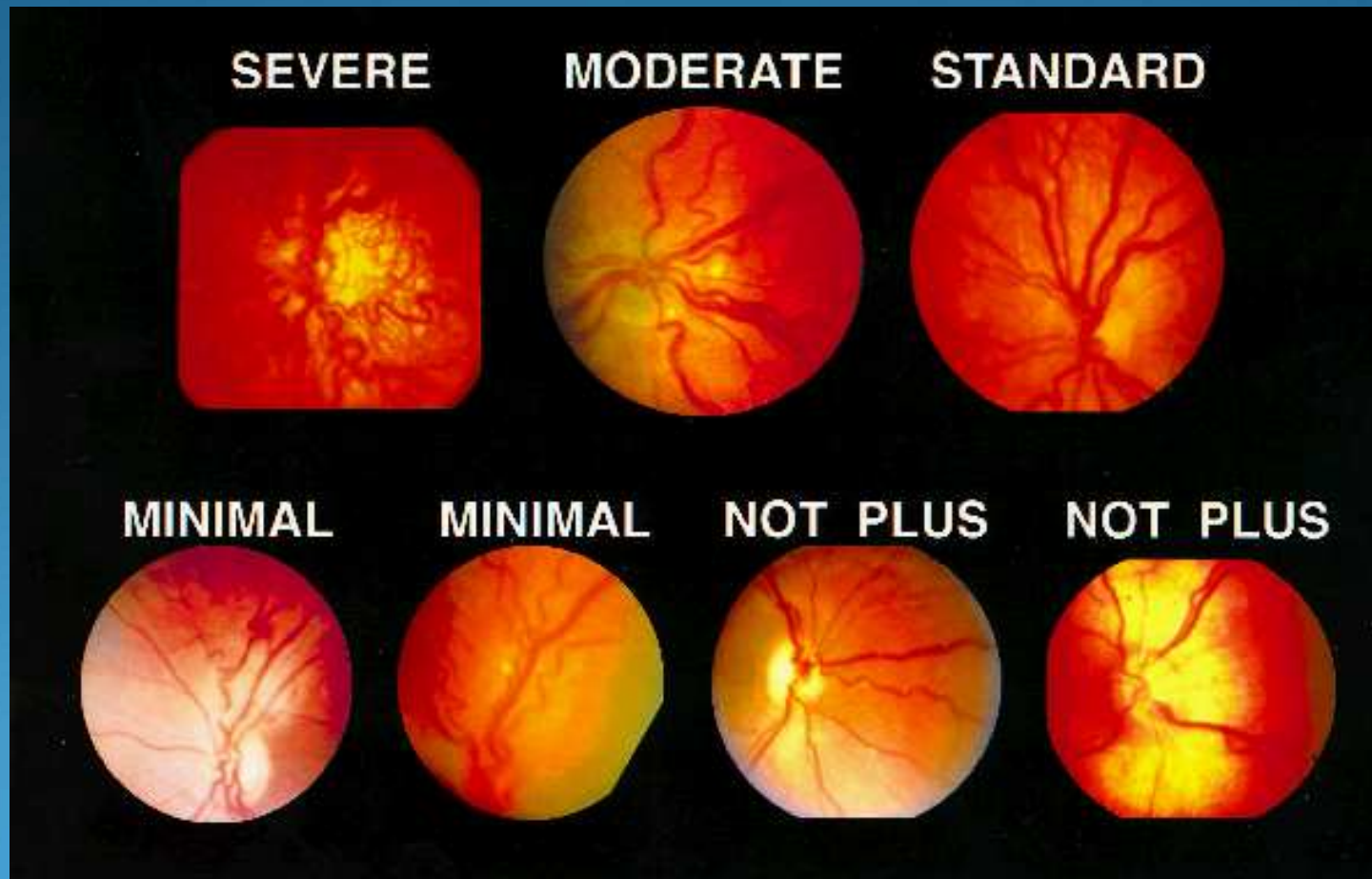
# Plus disease

- Aspect particulier des vaisseaux en arrière du Ridge :
  - tortuosité
  - dilatation, engorgement
- Signe une phase active de la ROP, avec risque élevé de progression.





# Plus disease (2)





# Définition de l'étendue

- Calculée en “nombre d’heures”  
en imaginant la représentation du fond de l’oeil  
comme une horloge.
- Il est important de noter :
  - la contiguïté des quadrants.
  - le nombre total d’heures où il y a une atteinte.





# Dépistage

- Dilatation pupillaire
  - phényléphrine 2.5%
  - tropicamide 0.5%
  - 2 instillations à 20min d'intervalle
- Ophtalmoscopie binoculaire indirecte
- Ophtalmologue expérimenté





# Dépistage (2)

- Qui ?
  - <1500g, <32W
  - <2000g, <36W si Oxygénothérapie.
- Quand ?
  - 1<sup>o</sup> examen à 4-6W ou 31-33W Age corrigé
  - répéter / 2W
  - plus selon évolution



# Recommendations anglo-saxonnes

## Who to Examine

- United States 28 weeks' gestation

<1,500 g premature  
>1,500 g if unstable

- Canada 30 weeks' gestation  
1,500 g birthweight

- England 31 weeks' gestation  
1,500 g birthweight

## When to Examine

4 to 6 weeks after birth or 31  
to 33 weeks PMA<sub>1</sub>

4 to 6 weeks after birth

between 6 and 7 weeks after  
birth



# Pré-Threshold ROP

- Définition
  - Zone 1, qq soit le stade
  - Zone 2, stade 2 avec plus disease
  - Zone 3, stade 3
- Nécessité de contrôle plus fréquents, vu le risque d'évolution vers un stade plus avancé.



# Treshold disease

- Caractéristiques :
  - ROP stade 3
  - Zone I or II dans au moins 5 quadrants contigus ou 8 quadrants cumulatifs
  - présence de "plus disease"
- Risque de décollement > 50%
- Indication pour une thérapie ablative d'au moins 1 oeil dans les 72h du diagnostic.



# Traitement

- Prévention
- Ablation rétinienne
- Chirurgie



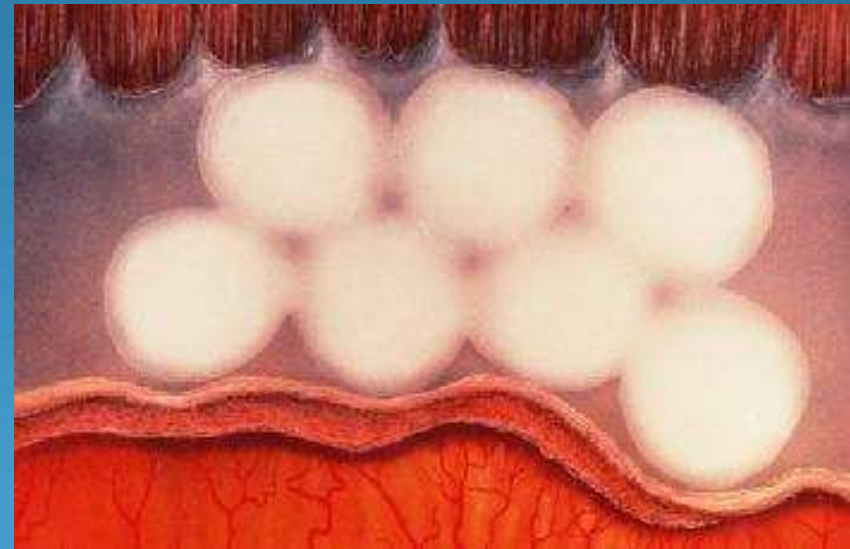
# Traitement préventif

- Prévention de la prématurité
- Monitoring serré de l'oxygénothérapie
- Vitamine E : controverse !!
  - Cfr ante
  - Pas de recommandation formelle



# Cryothérapie

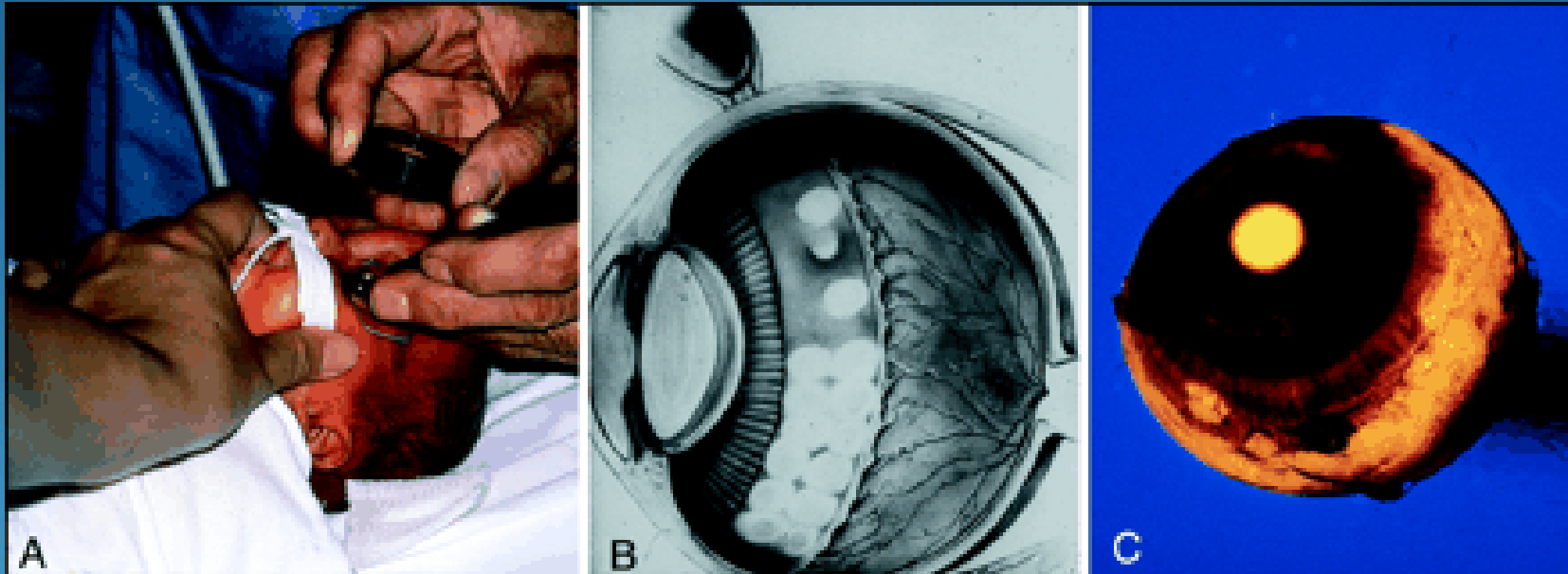
- Coagulation par le froid de la rétine avasculaire antérieure au Ridge.
- Supprime la production de facteurs angiogéniques.
- Favorise la régression et permet de préserver la rétine postérieure.
- doit se faire sous AG, difficile.







# Cryothérapie (2)





# Cryothérapie (2)

- Amélioration
    - structurelle :
      - moins de plis rétiens
      - moins de décollements
    - fonctionnelle
      - testing acuité visuelle amélioré dans ~ 38%
- dans ~ 46%



# Laserthérapie

- Principe de traitement identique
- Plus précis, meilleure efficacité sur les zones très postérieures.
- Peut se faire sous sédation.
- Résultats meilleurs à moyen terme.



# Chirurgie

- Stades avancés (4 et 5)
- Différentes techniques :
  - Déformation de la sclère (buckle)
    - tentative d'approximation de la sclérotique avec la rétine, associée à de la cryo/laserthérapie.
  - vitrectomie
    - ablation du tissu fibro-vasculaire anarchique.
- Résultats peu encourageants



# Evolution à long terme

- Le préma est différent
- Régression de la ROP
  - sans cicatrice
  - avec cicatrice
- ROP avec décollement rétinien

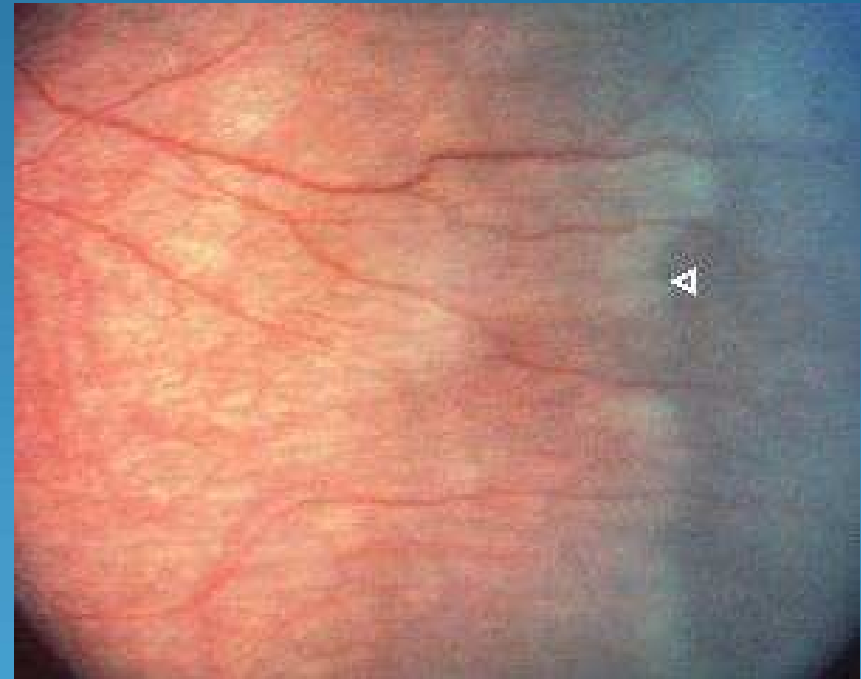
# Conséquences sur la réfraction

POPULATION	N	Préma	ROP
• Myopie significative	2%	6%	40%
• Amblyopie	0.1%	4%	22%
• Strabisme	2%	10%	47%
• Anisométropie	1.5%	6%	35%
• Nystagmus	0.1%	2.5%	?



# Régression

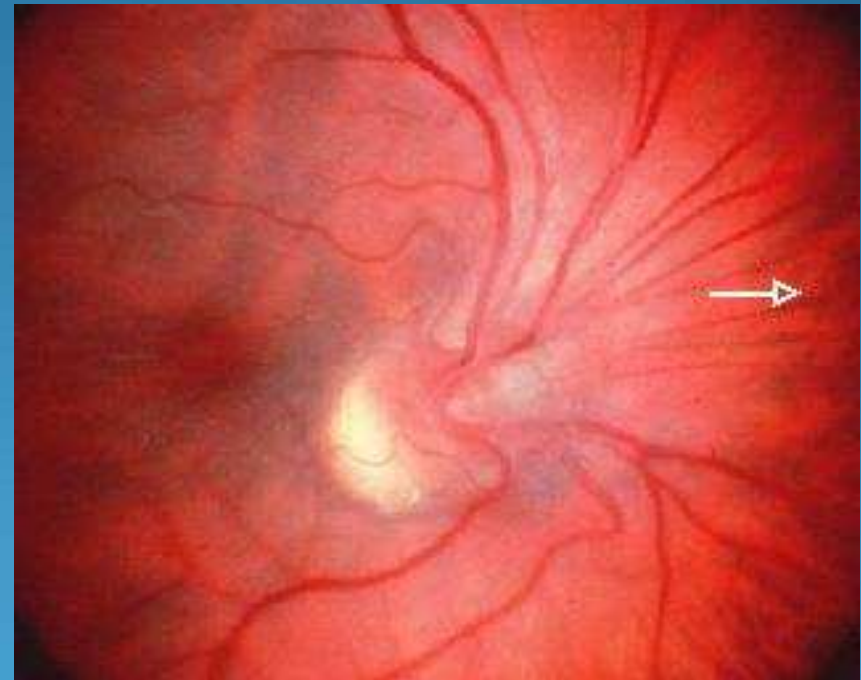
- possible tant que la ROP est limitée  $< \text{st.3}$
- récupération d'un pattern de vascularisation normal.
- Possibilité d'un 2<sup>o</sup> accès de ROP





# Cicatrice

- tractions ou plis rétinien
- l'axe de la rétine n'est plus centré sur la macula.
- perte d'acuité visuelle



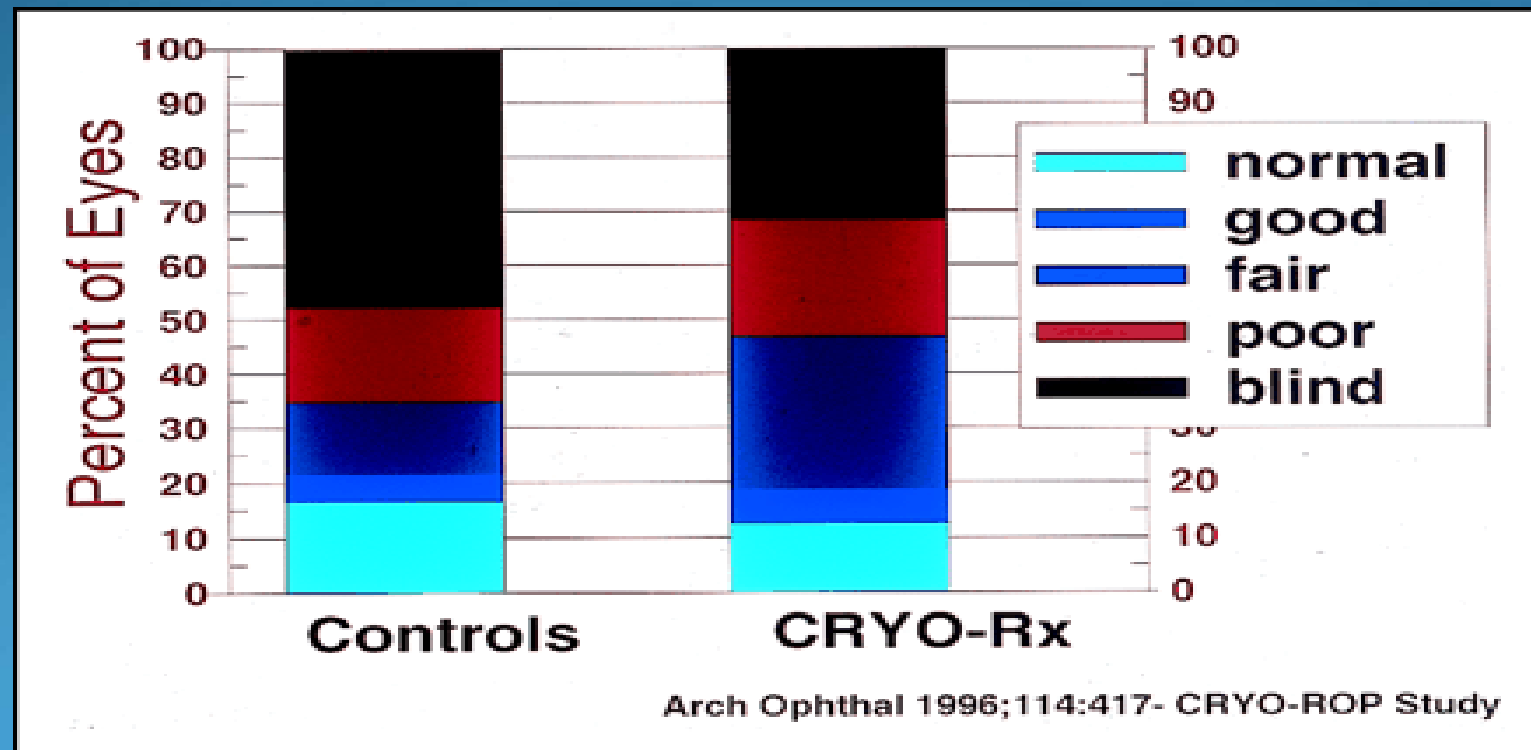




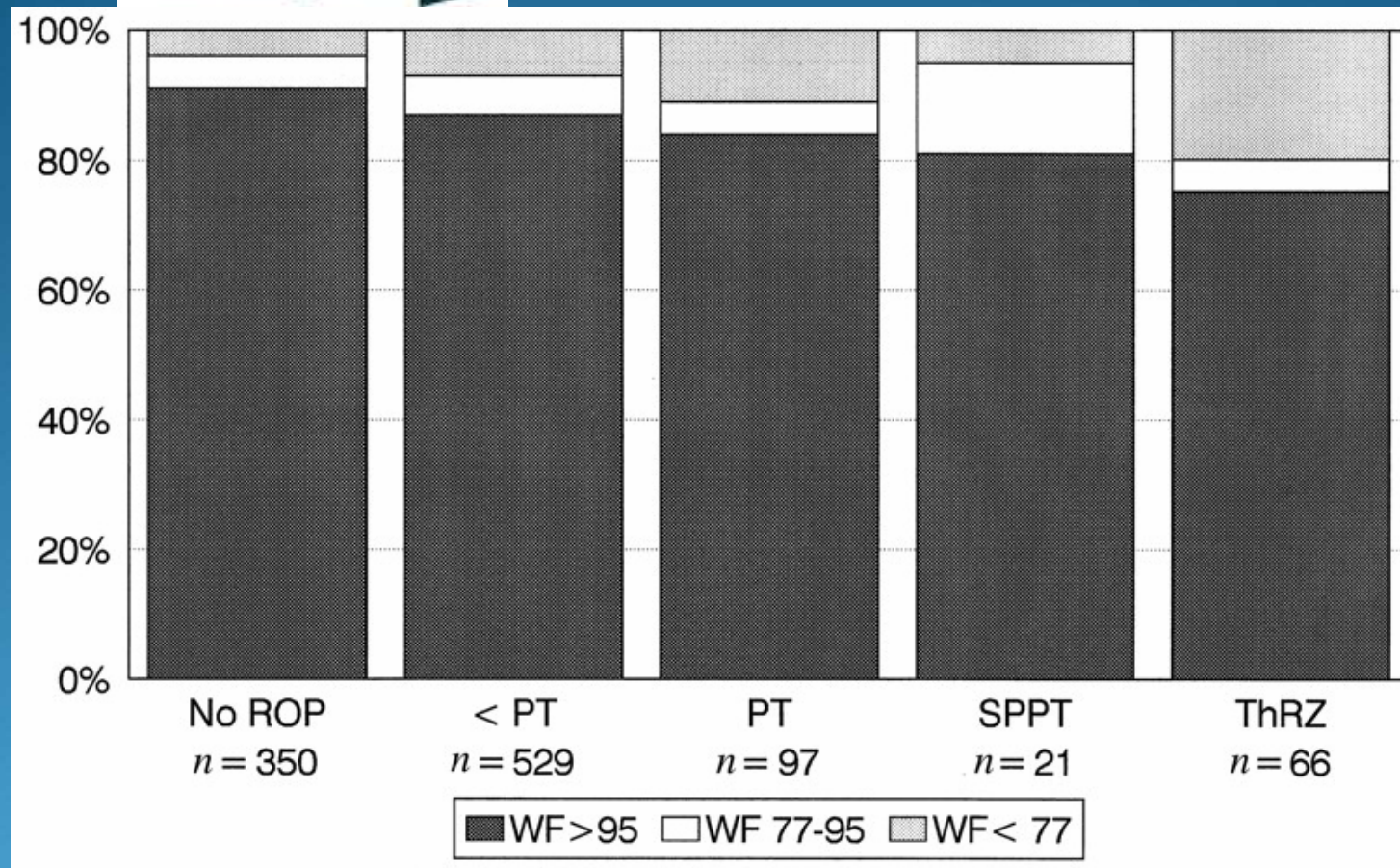
# Suivi

- Nécessité d'un suivi jusqu'à la vascularisation complète de l'ora serrata.
- Suivi annuel pour les ROP cicatricielles vu le risque de complications
  - structurelles
  - fonctionnelles

## Résultats à 5.5 ans après cryothérapie •



# Evaluation fonctionnelle



WF: WeeFIM (functional independence measure)

M Msall, Ped 2000;106:998 –1005

# Rétine détachée

- Cécité
- Glaucome à angle fermé  
protrusion du cristallin dans la chambre antérieure  
attention aux douleurs oculaires
- Défaut de croissance oculaire  
microphthalmie, entropion  
esthétiquement insatisfaisant



# Conclusion

- Maladie à évolution lente
- Codification et dépistage précis
- **Prévention**
- Conséquences sérieuses à long terme

*Neoreviews 07/2001*